



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis clínico funcional de una población con
Enfermedad Pulmonar Intersticial derivada a una
consulta específica.**

Clinical and functional analysis of a population with
Interstitial Pulmonary Disease derived from a specific
consultation.

Autor: Dña. Alba Pino Acereda

Director/es: D. David Iturbe Fernández
D. José Manuel Cifrián Martínez

Santander, junio 2019

Índice

Introducción.....	6
• Definición.....	6
• Características comunes.....	6
• Etiología y clasificación.....	6
- EPID de causa desconocida.....	7
- EPID de causa conocida:	12
Objetivo del trabajo	16
Material y métodos.....	17
• Población a estudio	17
• Datos analizados.....	17
• Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión	21
Conclusión.....	22
Índice de abreviaturas	23
Bibliografía	24

Resumen

Contexto. Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPID) son un grupo muy heterogéneo de enfermedades que afectan a las estructuras alveolointersticiales del pulmón. De entre todas ellas, la Fibrosis Pulmonar Idiopática es la enfermedad más frecuente. Mediante este estudio se pretende comprobar si existen diferencias en cuanto a la supervivencia comparando un grupo de enfermos FPI con otro grupo de pacientes diagnosticados de EPID no FPI.

Métodos. Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen 110 pacientes que acudieron a la consulta específica de EPID y Trasplante Pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por primera vez, entre mayo de 2016 y marzo de 2017. Se obtuvieron datos del diagnóstico clínico, la fecha de diagnóstico, la fecha de trasplante y la fecha de exitus de cada paciente.

Resultados. La supervivencia en el grupo no FPI tendió a ser mayor con una mediana de 71,45 meses con un rango intercuartílico ($Q_1 - Q_3$) de 33,11 a 96,78 meses frente a los 53,26 meses (34,15 – 90,52) del grupo de FPI.

Conclusiones. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia entre el grupo de pacientes FPI y el de pacientes no FPI.

Palabras clave. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), supervivencia, trasplante pulmonar.

Abstract

Background. Interstitial lung diseases (ILD) are a very heterogeneous group of diseases that affect the alveolointerstitial structures of the lung. Among all of them, Idiopathic Pulmonary Fibrosis is the most frequent disease. This study aims to verify if there are differences in survival comparing a group of patients IPF with another group of patients diagnosed with non-IPF.

Methods. A retrospective observational study has been performed with samples from 110 who attended to a specific consultation of EPID and Pulmonary Transplantation at the Marqués de Valdecilla University Hospital for the first time between May 2016 and March 2017. Diagnosis data were obtained clinic, the date of diagnosis, the date of transplant and the date of death of each patient.

Results. Survival in the non-FPI group tended to be higher with a median of 71.45 months with an interquartile range ($Q_1 - Q_3$) of 33.11 to 96.78 months versus 53.26 months (34.15 - 90, 52) of the FPI group.

Conclusions. No statistically significant differences were found in terms of survival between the group of IPF patients and that of non-IPF patients.

Key words. Interstitial Pulmonary Disease (IPD), Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), survival, lung transplant.

Introducción

Definición

Definimos bajo el concepto de EPID a un grupo muy variado de enfermedades que tienen en común manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales en las que las principales alteraciones anatomopatológicas, se encuentran afectando a estructuras alveolointersticiales. Estas alteraciones se pueden localizar en el epitelio, las paredes alveolares, el endotelio capilar o el tejido conjuntivo que se encuentra en el tejido peribronquial y peribronquiolar (1). A pesar de su variedad, en la práctica clínica, la mayoría de los casos corresponden a Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), Neumonitis por Hipersensibilidad (NH), sarcoidosis y EPID asociadas a enfermedades del tejido conectivo.

Características comunes

Se trata de un grupo de enfermedades de diagnóstico complejo ya que, en primer lugar, la clínica es inespecífica entre las diferentes EPID y respecto a otras patologías respiratorias. Así, la disnea y la tos seca son los síntomas más habituales, aunque éstas ocurren cuando existe una cierta evolución de la enfermedad. Así, para llegar a un diagnóstico es preciso una alta sospecha clínica, para lo que es necesario una anamnesis detallada que incluya la actividad laboral presente y pasada, antecedentes familiares, exposiciones tanto a agentes orgánicos como inorgánicos y tratamientos recibidos ya que, determinados fármacos pueden ocasionar EPID y, además el hábito tabáquico está fuertemente asociado con algunas de las EPID como la Neumonía Intersticial Descamativa (NID), la Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPID (BR/EPID) o la Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans (HPCL).

La exploración física suele ser poco llamativa, debemos centrarnos en la auscultación pulmonar, donde los crepitantes (habitualmente gruesos, tipo “velcro”) son el hallazgo más frecuente que nos orienta hacia un cuadro intersticial, aunque no son específicos de ningún tipo en concreto de EPID. Las acropaquias pueden encontrarse en pacientes con una evolución crónica. Además, debemos realizar una exploración exhaustiva para descartar complicaciones como la hipertensión pulmonar, así como para buscar datos que puedan orientar hacia un origen secundario del cuadro.

A pesar de las diferentes etiologías que pueden tener los distintos tipos de EPID, la mayoría desencadenan una proliferación anómala de fibroblastos en el intersticio que genera una destrucción progresiva del parénquima pulmonar y una disfunción de la membrana alveolo-capilar, disminuyendo la capacidad de difusión de gases, dando lugar en una fase final a insuficiencia respiratoria.

Etiología y clasificación

A pesar de que se conocen más de 150 causas diferentes que puedan producir una EPID, solamente es posible identificar el agente causal en el 35% de los casos. A continuación, procederemos a explicar con mayor detenimiento, cada una de las enfermedades más relevantes que se engloban bajo el acrónimo de EPID:

1. Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)

Como su propio nombre indica, las NII son un subgrupo de EPID cuya etiología es desconocida pero todas ellas se caracterizan por el aumento del espacio intersticial y con un infiltrado inflamatorio que puede acompañarse de fibrosis (2). Dentro de este gran grupo englobamos las siguientes enfermedades:

a) Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Definimos la FPI como una neumonía intersticial fibrosante, que es crónica, de causa desconocida y que afecta en exclusividad al pulmón. En cuanto a su epidemiología, se estima que la incidencia varía entre 4,6 y 7,4/100.000 habitantes, y la prevalencia se sitúa entre 13/100.000 habitantes en mujeres y en 20/100.000 habitantes en varones. Lo más común, es que afecte a adultos a partir de los 50 años, la evolución de la enfermedad transcurre de manera impredecible. En la mayoría de los pacientes la enfermedad progresa lentamente provocando un deterioro clínico, en otros se mantiene estable (incluso algunos pacientes pueden mantenerse asintomáticos hasta 3 años), mientras que, en otros, se alternan periodos de relativa estabilidad con periodos de agudización (exacerbaciones agudas de la FPI u otras complicaciones) que son causa de alta morbilidad y mortalidad. Afortunadamente, en una gran minoría de los pacientes aparece la forma acelerada de la FPI, en estos casos la enfermedad es de corta duración con un desenlace fatal. En general, la supervivencia media es de unos 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas (3).

Se asocia al patrón histológico y/o radiológico de la Neumonía Intersticial Usual (NIU). Éste último, se caracteriza por la presencia de panalización, reticulación subpleural, con o sin bronquiectasias por tracción, predominantemente basal. Para su correcta visualización, el uso de la TAC torácica de alta resolución (TCAR) ha permitido avanzar notablemente en el diagnóstico de esta enfermedad.

A nivel histológico, hablaremos de un patrón de NIU (4) cuando se cumplan 4 criterios:

- Evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar con predominio subpleural y paraseptal.
- Presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan zonas fibróticas con zonas sanas.
- Presencia de focos fibroblásticos con áreas de interfase de fibrosis con tejido pulmonar sano.
- Ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes con NIU (como por ejemplo membranas hialinas, granulomas o focos con neumonía organizativa).

Es importante tener en cuenta que podemos encontrar un patrón histológico indistinguible de la NIU en múltiples enfermedades. Por esta razón, el diagnóstico se trata de un diagnóstico de exclusión. Esto quiere decir, que para catalogar a una enfermedad como FPI, es preciso descartar primero otras entidades clínicas (como Artritis Reumatoide y Esclerodermia) o EPID de causa conocida (secundarias a exposición a antígenos, secundarias a enfermedades del tejido conectivo o por toxicidad a fármacos, etc). Además, se debe confirmar el patrón de NIU. Esto se puede confirmar evidenciándose o bien en el patrón radiológico (mediante el uso de la TCAR) o bien en el patrón histológico (utilizando una biopsia) (5).

b) Neumonía Intersticial No Específica (NINE)

Se trata de una entidad clínico-radiológico-patológica que presenta un patrón histológico que no es característico de otros tipos de NII. Se distinguen dos tipos histológicos: la forma celular con predominio de la inflamación, y la forma fibrótica con predominio de la fibrosis.

La NINE puede ser idiopática o asociarse a otras entidades clínicas como enfermedades del colágeno, alveolitis alérgicas extrínsecas, neumonitis por fármacos, secuelas del síndrome de distrés respiratorio del adulto o inmunodeficiencias.

El patrón radiológico habitual es en forma de vidrio deslustrado, asociado o no a imágenes reticulares. El diagnóstico definitivo es mediante biopsia.

En cuanto al pronóstico, varía mucho en función del grado de fibrosis, siendo peor en la NINE de tipo fibrótico que en la forma celular pero mejor que en la FPI (6).

c) Neumonías intersticiales idiopáticas relacionadas con el tabaco

A continuación, hablaremos de dos entidades fuertemente relacionadas con el tabaquismo. Ambas tienen una característica común: presentan un espectro histológico de acumulación de macrófagos pigmentados. Estas dos patologías se asocian de forma muy estrecha al hábito tabáquico, aunque no existe una clara relación causal, por lo que se siguen considerando idiopáticas.

1) Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (BR/EPID)

La bronquiolitis respiratoria, se describe como una respuesta inflamatoria crónica a la exposición al humo del tabaco. Está presente, por tanto, en los fumadores y no suele producir clínica. Cuando la produce, es cuando hablamos de BR/EPID.

La BR/EPID normalmente afecta a fumadores de entre 30-40 años, con un índice acumulado de paquetes-año de más de 30.

Radiológicamente, en la TCAR nos encontramos opacidades en vidrio deslustrado (que se correlacionan con el acúmulo de los macrófagos pigmentados en los canales alveolares) y nódulos centrolobulillares de bordes difuminados (que se corresponden con inflamación de los bronquiolos).

Histológicamente, esta entidad clínica se caracteriza por un infiltrado linfocitario e histiocitario submucoso y peribronquiolar y de las paredes alveolares adyacentes.

No necesita tratamiento específico ya que la mayoría de los casos evolucionan favorablemente tras el abandono del hábito tabáquico.

2) Neumonía Intersticial Descamativa (NID)

Esta entidad se asemeja a la BR/EPID pero de forma más severa. El antecedente del tabaquismo está presente en el 90% de los casos, aunque también se han descrito en pacientes no fumadores secundario a enfermedades autoinmunes, toxicidad por fármacos o infecciones virales. Suele presentarse en adultos de entre 30-40 años, más frecuentemente en varones.

En cuanto al patrón radiológico, la TCAR muestra un patrón en vidrio deslustrado (que al igual que en la BR/EPID coincide con el acúmulo de

macrófagos). En la mayoría de los casos la afectación es bilateral, simétrica, con predominio en campos inferiores.

A nivel histológico, destacan los acúmulos de macrófagos en los espacios aéreos distales, con engrosamiento de los septos alveolares (por proliferación de los neumocitos) y también destaca la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico de eosinófilos y agregados linfoides.

d) Neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas

1) Neumonía Organizativa Criptogénica (NOC)

La NOC puede ser idiopática, que representa más de la mitad de todos los casos, o secundaria a infecciones, enfermedades del tejido conectivo, lesiones pulmonares por aspiración o inhalación de tóxicos, neumonitis por hipersensibilidad, o a la administración de drogas, fármacos o tratamiento radioterápico (7). Suele manifestarse entre los 50 y los 60 años, predomina en no fumadores o exfumadores y mujeres. Las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas: fiebre, pérdida de peso, tos o disnea. Radiológicamente, nos encontramos tres patrones principales en la TCAR:

- Forma típica: Opacidades alveolares parcheadas múltiples en forma de vidrio deslustrado o consolidaciones con broncograma aéreo, bilaterales, periféricas y migratorias.
- Forma focal: Consolidación focalizada en una zona.
- Forma infiltrativa

A veces puede haber, sin embargo, imágenes nodulares o reticulonodulillares que pueden cavitarse y reproducir el típico signo del halo inverso.

En cuanto al patrón histológico, consiste en la ocupación de los espacios aéreos, canales alveolares y bronquiolos, por tejido de granulación fibroso; la arquitectura pulmonar se mantiene.

El pronóstico de esta enfermedad es favorable ya que la mayoría de los pacientes se recupera completamente tras el tratamiento con corticoides, pero las recaídas son frecuentes. Además, hay un pequeño subgrupo de pacientes que no se recupera a pesar del tratamiento y evolucionan hacia una fibrosis intersticial progresiva.

2) Neumonía Intersticial Aguda (NIA)

Se trata de una entidad muy grave, por ser rápidamente progresiva. Aparece con predilección en personas previamente sanas con la presencia de infiltrados pulmonares intersticiales e insuficiencia respiratoria que provocan la necesidad de utilización de ventilación mecánica invasiva y oxigenoterapia.

A nivel histológico, aparece un Daño Alveolar Difuso (DAD) de apariencia similar al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) secundario a sepsis o shock. De hecho, la NIA está considerada la forma idiopática del SDRA. Este DAD puede clasificarse en dos fases: una fase temprana "exudativa" caracterizada por edema intraalveolar e intersticial, membranas hialinas e infiltración alveolar difusa de células inflamatorias; y una fase "organizada" en la que aparecen cambios proliferativos con engrosamiento de la pared alveolar y aparición de fibrina y fibrosis en la luz.

A nivel radiológico, también se aprecia esta distinción por fases: en la fase exudativa, la TCAR muestra opacidades parcheadas en vidrio deslustrado bilaterales; en la fase organizada, la TCAR muestra distorsión del árbol broncovascular y bronquiectasias por tracción. En las formas progresadas, puede aparecer un patrón similar a la NINE fibrótica o aparecer un entramado en panal de abejas que recuerde a una FPI.

En cuanto al pronóstico, la NIA presenta una mortalidad que en ocasiones supera el 50% y carece de tratamientos que hayan demostrado eficacia.

e) Neumonía Intersticial Linfoidea (NIL)

Afecta fundamentalmente a mujeres de unos 50 años y la aparición de los síntomas se acontece de una manera bastante lenta, tos y disnea progresiva a lo largo de tres o más años. Algunas veces pueden aparecer otros síntomas como fiebre, pérdida de peso, dolor torácico, sudoración nocturna...

A pesar de que en este trabajo incluimos la NIL dentro de las NII, es importante señalar que la forma idiopática de esta enfermedad es poco frecuente. En la mayoría de los casos se asocia a enfermedades sistémicas, sobre todo, síndrome de Sjögren y VIH.

A nivel radiológico, la TCAR muestra nódulos linfáticos y zonas parcheadas en vidrio deslustrado de forma bilateral y difusa o de predominio en campos inferiores.

En cuanto al pronóstico, es menos catastrófico que el de la NIA en cuanto a que en la NIL parece que los corticoides pueden ser efectivos. No obstante, es importante reseñar que el 30% evolucionarán hacia una FPI.

f) Fibroelastosis Pleuroparenquimatosa Idiopática (FEPI)

Se trata de una entidad que se caracteriza por el desarrollo de fibrosis en la pleura y el parénquima pulmonar subpleural con predominio en los lóbulos superiores asociado a infecciones pulmonares de repetición o como complicación secundaria al tratamiento con fármacos citostáticos. También se han descrito como una reacción pulmonar asociada al síndrome injerto contra huésped secundario a un trasplante de médula ósea o del trasplante de pulmón. De hecho, se reconoce que un 50% de los casos de FEPP resultan de una complicación tardía de los trasplantes de células hematopoyéticas y pulmonar (6).

Radiológicamente, destaca la presencia de engrosamientos pleurales y consolidaciones subpleurales.

A nivel histológico, se observa una proliferación intersticial de fibras elásticas situadas en el margen entre la zona pleuroparenquimatosa fibrótica y el tejido pulmonar subyacente (en este último, encontramos algunos hallazgos significativos como son: la ausencia de panalización, la presencia de focos fibroblásticos muy escasos que suelen pasar inadvertidos, una infiltración intersticial linfocítica y una fibrosis intersticial moderada).

2. Enfermedades pulmonares primarias

a) Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans

Se trata de una enfermedad considerada como enfermedad rara que afecta a adultos jóvenes entre los 20-40 años, generalmente fumadores, con una mortalidad bastante significativa. De hecho, se ha estimado que la supervivencia media está en 12,5 años (8).

Alrededor de 2/3 de los pacientes presentan síntomas en el momento del diagnóstico, siendo los más comunes la disnea y la tos improductiva, aunque también suelen presentar síntomas más generales como fiebre, sudores o pérdida de peso.

Histológicamente, se caracteriza por la infiltración de uno o más órganos por las células de Langerhans que son unas células pertenecientes a la línea monocitos-macrófagos que tienen un núcleo grande e inclusiones citoplasmáticas denominadas gránulos de Birbeck.

A nivel radiológico, la prueba de elección es la TCAR donde se evidencia la aparición de nódulos y quistes de predominio en lóbulos superiores o medios.

El pronóstico, en general, es bueno para la mayoría de los pacientes. En especial, si las pruebas de función respiratoria (PFR) evidencian estabilidad, aunque pueden aparecer durante el curso de la enfermedad algunas complicaciones como neumotórax o hipertensión pulmonar secundaria que pueden acortar la esperanza de vida (9).

b) Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Enfermedad rara que afecta predominantemente a mujeres, sobre todo en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras (células LAM), que crecen de una manera aberrante en la vía aérea, parénquima pulmonar y vasos sanguíneos y linfáticos. Todo esto, determina la aparición de lesiones quísticas pulmonares. Además, los grupos de células LAM, al estar en las proximidades de la vía aérea y de los vasos sanguíneos, puede producir obstrucciones a diversos niveles. La afectación de la vía aérea produce atrapamiento aéreo que será lo que provoque los cambios quísticos en el parénquima pulmonar.

Se trata de una enfermedad que carece de tratamiento por lo que estas pacientes se encuentran irremediablemente condenadas a una progresión de la enfermedad hacia una insuficiencia respiratoria fulminante que condiciona la muerte de estos pacientes.

A nivel radiológico, la TCAR muestra múltiples quistes de pared fina diseminados de una manera homogénea por todos los campos pulmonares alternándose con zonas de parénquima conservado. Otro hallazgo frecuente es la existencia de nódulos no calcificados también de distribución aleatoria (10).

c) Proteínosis Alveolar Pulmonar (PAP)

Esta enfermedad rara, se caracteriza por la acumulación del material lipoproteínico del surfactante en los espacios alveolares y los bronquiolos terminales, pudiendo producir alteraciones en el intercambio gaseoso.

Lo más frecuente es que se trate de una enfermedad idiopática y que se presente en varones y mujeres sanos de entre 30 y 50 años. Existen otras formas más raras aún secundarias en pacientes con silicosis aguda, secundarias a infección por *Pneumocystis jirovecii*, neoplasias hemáticas, etc. También existen formas

congénitas extremadamente raras que cursan con insuficiencia respiratoria neonatal.

A nivel radiológico, la TACAR evidencia septos interlobulillares engrosados contra un fondo de opacidades en vidrio esmerilado, dando la típica apariencia de "crazy paving" (11).

En cuanto al pronóstico, es importante señalar que, sin tratamiento, la PAP remite espontáneamente en hasta un 10% de los casos. A nivel general, la supervivencia media a 5 años es de alrededor del 80% siendo la causa más común de muerte la insuficiencia respiratoria, que normalmente se produce durante el primer año después del diagnóstico (12).

d) Eosinofilia Pulmonar (EP)

La EP se caracteriza por una acumulación anormal de eosinófilos en los espacios intersticial y alveolar del pulmón. Se trata de una enfermedad rara que suele afectar a pacientes que rondan los 40 años, de los cuales en un 60% de ellos se ha encontrado una historia previa de atipia y en el 50% de asma (13). Comprende un conjunto de entidades clínicas que cursan en algún momento de su evolución con imagen radiológica pulmonar infiltrativa y eosinofilia sanguínea (el total de eosinófilos en sangre en estos pacientes suele ser $> 1000/\text{microL}$) (14).

Presentan elevación de eosinófilos en sangre periférica ($>350/\text{microlitro}$), siendo la cifra más baja en la neumonía eosinófila aguda, y la más alta en el síndrome hipereosinofílico (15).

e) Sarcoidosis

Se trata de una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que afecta fundamentalmente al pulmón y a los ganglios linfáticos del tórax y que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. Afecta con predilección a hombres menores de 40 años (aunque tiene un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años) (16). Cursan con adenopatías hiliares bilaterales, opacidades reticulares pulmonares en vidrio deslustrado (de predominio en la zona media-alta de los campos pulmonares) y a nivel sistémico lesiones en la piel, articulaciones y ojos (15).

EPID de causa conocida:

El diagnóstico de NII requiere descartar otras causas conocidas de EPID como por ejemplo EPID secundaria a fármacos, drogas, agentes ambientales o enfermedades del tejido conectivo. El hallazgo de una Enfermedad del Tejido Conectivo (ETC) subyacente a una NII no es infrecuente, se estima que se produce en un 15% de los casos de NII.

1. Neumonías intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo (NI-ETC)

Las ETC hacen referencia a múltiples enfermedades sistémicas autoinmunes, aunque las que afectan con más frecuencia al pulmón son la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y el síndrome antisintetasa. La etiopatogenia de las ETC es multifactorial, existiendo una susceptibilidad genética y, en muchas ocasiones, con presencia de agregabilidad familiar sobre la que actúan factores ambientales que desencadenan la enfermedad(17). Desde el punto de vista clínico, deben sospecharse ante la presencia de afectación pulmonar intersticial en pacientes menores de 50 años (sobre todo mujeres) que además presenten alguna manifestación extrapulmonar como por ejemplo: artralgias, afectación gastrointestinal o síndrome de Raynaud (5).

Todos los tipos de NII (excepto la BR/EPID) pueden estar asociados a ETC siendo el pronóstico de las NI-ETC mejor que el de las NII.

Determinados hallazgos histopatológicos nos pueden orientar a reconocer una ETC como posible causa de una NI: presencia de un denso colágeno perivascular, pleuritis extensa, agregados linfoides con formación de centros germinales o infiltración plasmocítica prominente. A pesar de que como hemos dicho antes, cualquier NII puede ser la manifestación inicial de una ETC, los patrones histológicos que más frecuentemente nos encontramos son el de NINE o el de NIU.

A nivel radiológico, la TCAR muestra un patrón de tipo NIU que suele ser indistinguible del de la FPI, aunque en ocasiones puede presentar algunas diferencias:

- Predominio del patrón reticular fino sobre la panalización.
- Menor frecuencia de panalización que en la FPI.
- El hallazgo más frecuente es el vidrio deslustrado.
- A diferencia de en la FPI, en las ETC puede aparecer afectación pleural.

Por otro lado, existe otro subgrupo en el que englobamos aquellas enfermedades intersticiales que están asociadas a manifestaciones clínicas y/o radiológicas autoinmunes pero que no cumplen los criterios para incluirse dentro de las NI-ETC. Son las Neumonías Intersticiales asociadas a rasgos autoinmunes (IPAF)

2. Neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF)

Se incluyen bajo este acrónimo aquellas enfermedades intersticiales que están asociadas a manifestaciones clínicas y/o radiológicas pero que no cumplen los criterios para incluirse dentro de las conectivopatías (17).

3. Secundarias a toxicidad por fármacos o radioterapia (RT)

Cualquier fármaco es capaz de producir algún efecto secundario en el pulmón. De ellos, el 3% de las afectaciones pulmonares por fármacos son en forma de EPID. Estas afectaciones pueden manifestarse con casi cualquier patrón radiológico y anatomopatológico de neumonitis intersticial.

Los fármacos que más frecuentemente van a producir afectación pulmonar tipo NIU son los citotóxicos (especialmente la bleomicina) y la amiodarona.

A nivel radiológico, en aquellos pacientes que lleguen a desarrollar un patrón de tipo NIU, en la TCAR se van a apreciar algunas diferencias con el patrón típico: aparece un infiltrado reticular y perilobular de predominio basal, bilateral y simétrico, con predominio de la afectación reticular o en vidrio deslustrado sobre la panalización.

A nivel histológico, se caracteriza por la presencia de hiperplasia de neumocitos tipo II. También pueden aparecer datos de daño alveolar difuso y bronquiolitís obliterante.

El pronóstico suele ser muy favorable respondiendo muy bien a la retirada del fármaco y al tratamiento prolongado con corticoides.

4. Neumonitis por Hipersensibilidad

Se trata de una enfermedad de base inmunológica producida por la inhalación de antígenos, en su mayoría orgánicos. La forma crónica de esta enfermedad puede tener una manifestación tanto clínica como radiológica muy similar a la FPI.

A nivel radiológico, nos encontramos con la presencia de un patrón reticular y panalización que, a diferencia de en la FPI, aparecen predominantemente en

campos superiores y medios. Además, pueden observarse zonas de atrapamiento aéreo y micronódulos centrolobulillares.

A nivel histológico, la NH puede cursar con un patrón de NIU indistinguible del que aparece en la FPI. Sin embargo, ciertas características, nos sugieren que se pueda tratar de una NH:

- Predominio de la afectación histológica en lóbulos superiores.
- Presencia de focos de fibrosis de predominio centrilobular.
- Presencia intersticial (no intralveolar) de células gigantes o granulomas pobremente diferenciados.
- Datos de bronquiolitis celular con daño bronquiolocentral y metaplasia peribronquial a diferencia de la afectación subpleural de la FPI.

En cuanto al pronóstico, es importante destacar que la forma de NH crónica tiene peor pronóstico que la forma aguda por lo que es primordial detectar la enfermedad en su forma más aguda. Suele responder bien a la administración de corticoides y la eliminación de la exposición al agente causal.

Sin embargo, aunque la forma de NH crónica tenga un peor pronóstico que la forma aguda, su pronóstico es mejor que el de la FPI (5).

5. Neumonía Lipoidea Exógena (NLE)

Se trata de una enfermedad causada por la aspiración y la acumulación de lípidos de origen exógeno dentro de los alveolos pulmonares.

Radiológicamente, la NLE suele presentarse como consolidaciones peribronquiales de baja atenuación y opacidades en vidrio deslustrado con una distribución preferentemente bibasal (18).

6. Neumoconiosis

Grupo de enfermedades causadas por la acumulación de sustancias inorgánicas en los pulmones y las reacciones tisulares debidas a su presencia.

Dentro de este grupo, la afectación más común es la producida por la exposición al asbesto que requiere de un periodo de latencia de más de 20 años y es dosis dependiente.

Radiológicamente, en la fase avanzada suele presentar una zona de panal subpleural bilateral y simétrica con placas pleurales calcificadas que son patognomónicas de esta enfermedad y que no se observan en la FPI.

A nivel histológico, se produce una dilatación del espacio alveolar con una distribución acinar de la fibrosis.

7. Síndrome de Hermansky-Pudlack

Se trata de un síndrome radiológicamente indistinguible de la FPI, las diferencias aparecen a nivel clínico: se caracteriza por ser un síndrome hereditario autosómico recesivo, que cursa además con albinismo oculocutáneo y con anomalías de las plaquetas que pueden desencadenar eventos hemorrágicos (2). Además, estos pacientes también tienen alteraciones en el almacenamiento lisosomal de un compuesto lipoproteico anormal de lipofucina sérica. Las manifestaciones pulmonares se observan en menores de 50 años.

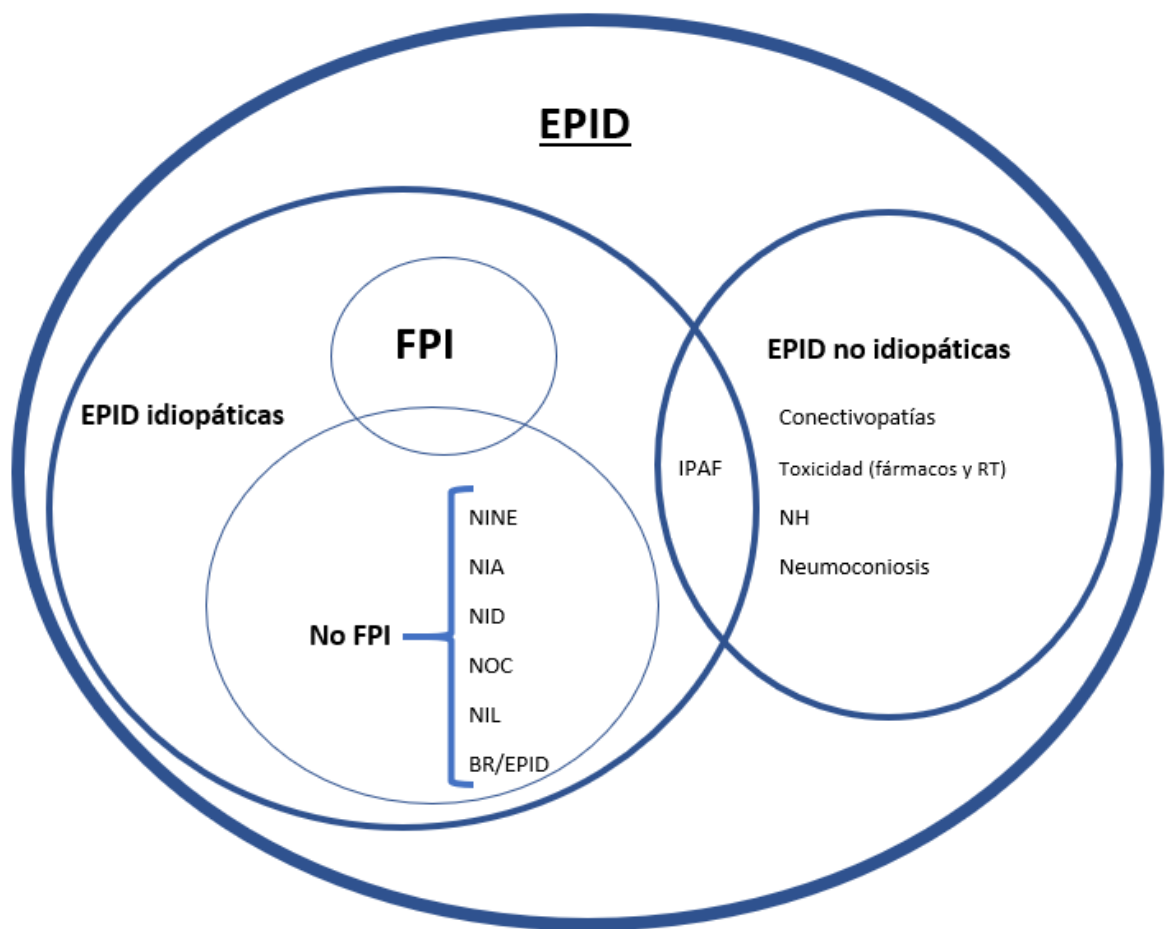


Gráfico 1: Clasificación de EPID

Objetivo del trabajo

Las EPID son un grupo muy heterogéneo de enfermedades; de entre todos los aspectos en los difieren, en este trabajo hemos seleccionado la supervivencia.

Utilizando como muestra una población de referencia de 110 pacientes diagnosticados de EPID, hemos incluido para la realización de este trabajo una representación de pacientes con FPI, NH, síndrome antisintetasa, HPCL, NINE fibrosa y celular, NI no clasificable, LAM, Neumoconiosis, Asbestosis, Esclerodermia, Artritis Reumatoide, IPAF y una pequeña representación de NLE y Síndrome de Hermansky-Pudlak. Las patologías que aparecen más representadas son: FPI, NH y síndrome antisintetasa.

Con ello, el objetivo principal de este estudio fue comparar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de FPI frente a los pacientes diagnosticados de otro tipo de EPID realizando un seguimiento y analizando el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de trasplante o muerte comprobando la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Material y métodos

Población a estudio

Este estudio observacional retrospectivo ha sido realizado utilizando una cohorte de 110 pacientes que acuden a la consulta específica de EPID y Trasplante Pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) desde mayo de 2016 a marzo 2017. De la muestra de pacientes obtenida, 74 pacientes se realizaron un trasplante pulmonar y 6 fallecieron sin realizarse el trasplante.

Datos analizados

Se creó una base de datos en la que se incluyeron el diagnóstico clínico, la fecha de diagnóstico, la fecha de trasplante y la fecha de exitus ya que los pacientes incluidos en la muestra se asumían que previsiblemente iban a fallecer en un periodo corto de tiempo debido a su patología. Todos estos datos fueron obtenidos de su historia clínica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado utilizando los programas informáticos Microsoft® Excel® 2010 y SPSS en su versión 20 para Windows. En primer lugar, se introdujeron todas las variables en una base de datos donde se incluyen a todos los pacientes seguidos en el Hospital Marqués de Valdecilla en la unidad de Trasplante Pulmonar. Se estimaron las medias y las medianas, así como los rangos intercuartílicos de las diferentes variables (edad al diagnóstico, meses hasta la muerte o trasplante, etc.).

Para el análisis de la variable principal, la supervivencia, se utilizó el método de Kaplan–Meier que se trata de un método no paramétrico que se basa en calcular la proporción acumulada que sobrevive para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente.

Resultados

Se estudió una cohorte compuesta por 110 personas de las cuales 37 (33,64%) eran mujeres y 73 (66,36%) hombres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 53,94 años (50,88 en mujeres y 55,49 en hombres) como se refleja en la tabla 1.

	N	Edad media al diagnóstico (años)	Mediana de edad al diagnóstico (años)
Mujer	37 (33,64%)	50,88	55
Hombre	73 (66,36%)	55,49	56
Total	110	53,94	56

Tabla 1. Distribución de la muestra por sexos y análisis de la edad de diagnóstico de EPID.

Todos los pacientes seleccionados tenían diagnóstico de EPID. Entre ellas, las más representadas fueron en primer lugar la FPI con un total de 48 casos (43,64%), en segundo lugar, la NH con 18 casos (16,36%) y en tercer lugar el Síndrome antisintetasa y la HPCL con 7 casos cada una (6,36 % cada una). Estos datos junto con el resto de las patologías que presentaban los sujetos de la muestra están detallados en la tabla 2.

EPID	Casos	Edad media al diagnóstico (años)
FPI	49 (43,64%)	60,42
NH	18 (16,36%)	59
Síndrome antisintetasa	7 (6,36%)	46,13
HPCL	7 (6,36%)	35,31
NINE fibrosa	5 (4,55%)	47,8
NI no clasificable	4 (3,64%)	65
LAM	3 (2,73%)	42,66
Neumoconiosis	2 (1,8%)	54
Asbestosis	2 (1,8%)	52,5
Esclerodermia	2 (1,8%)	58,5
Artritis Reumatoide	2 (1,8%)	55
FEPPi	2 (1,8%)	51,5
IPAF	2 (1,8%)	42,5
NINE celular	1 (0,9%)	59
NLE	1 (0,9%)	51
Hermansky-Pudlack	1 (0,9%)	50
EPID secundaria a fármacos	1 (0,9%)	62
Dermatomiositis	1 (0,9%)	41

Tabla 2. Características de la muestra. Diagnóstico y edad media al diagnóstico.

Por otro lado, se analizó también la supervivencia contando los meses hasta la muerte o el trasplante pulmonar. De los 110 pacientes que formaron nuestra serie de casos, 74 se trasplantaron y 6 fallecieron sin realizarse trasplante. Como podemos ver en la tabla 3, la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o el trasplante de pulmón fue de 67,35 meses, con un rango intercuatílico ($Q_1 - Q_3$) de 34,32 a 95,40 meses. Se dividió la muestra en dos grupos: por un lado, pacientes diagnosticados de FPI y por otro, pacientes con otra EPID al que se denominó grupo no FPI y se realizó una comparativa entre la supervivencia (midiendo el tiempo hasta el trasplante o muerte) entre ambos grupos.

N	Válidos	110
	Perdidos	0
Media		71,4833
Mediana		67,3511
Percentiles	P25 (Q_1)	34,3244
	P50 (Q_2)	67,3511
	P75 (Q_3)	95,4004

Tabla 3. Meses hasta la muerte o trasplante en la muestra.

La supervivencia en el grupo no FPI tendió a ser mayor que en el grupo de FPI con una mediana de 71,45 meses con un rango intercuartílico ($Q_1 - Q_3$) de 33,11 a 96,78 meses frente a los 53,26 meses (34,15 – 90,52) del grupo de FPI, estos resultados de la comparativa entre grupos se muestran detalladamente en la tabla 4.

		FPI	No FPI
N	Válidos	49	61
	Perdidos	0	0
Media		67,1419	74,9706
Mediana		53,2567	71,4579
Percentiles	P25 (Q_1)	34,1520	33,1170
	P50 (Q_2)	53,2567	71,4579
	P75 (Q_3)	90,5298	96,7885

Tabla 4. Meses hasta la muerte o trasplante en cada uno de los grupos comparados.

Sin embargo, los resultados obtenidos mediante el método de Kaplan-Meier no son estadísticamente significativos. La función de supervivencia aparece representada en el gráfico 2

	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
FPI	85,499	8,662	68,521	102,477	85,421	13,627	58,713	112,129
No FPI	102,495	15,578	71,962	133,027	78,982	10,328	58,739	99,224
Global	99,658	11,699	76,727	122,589	84,994	8,452	68,428	101,560

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 5. Medias y medianas del tiempo de supervivencia.

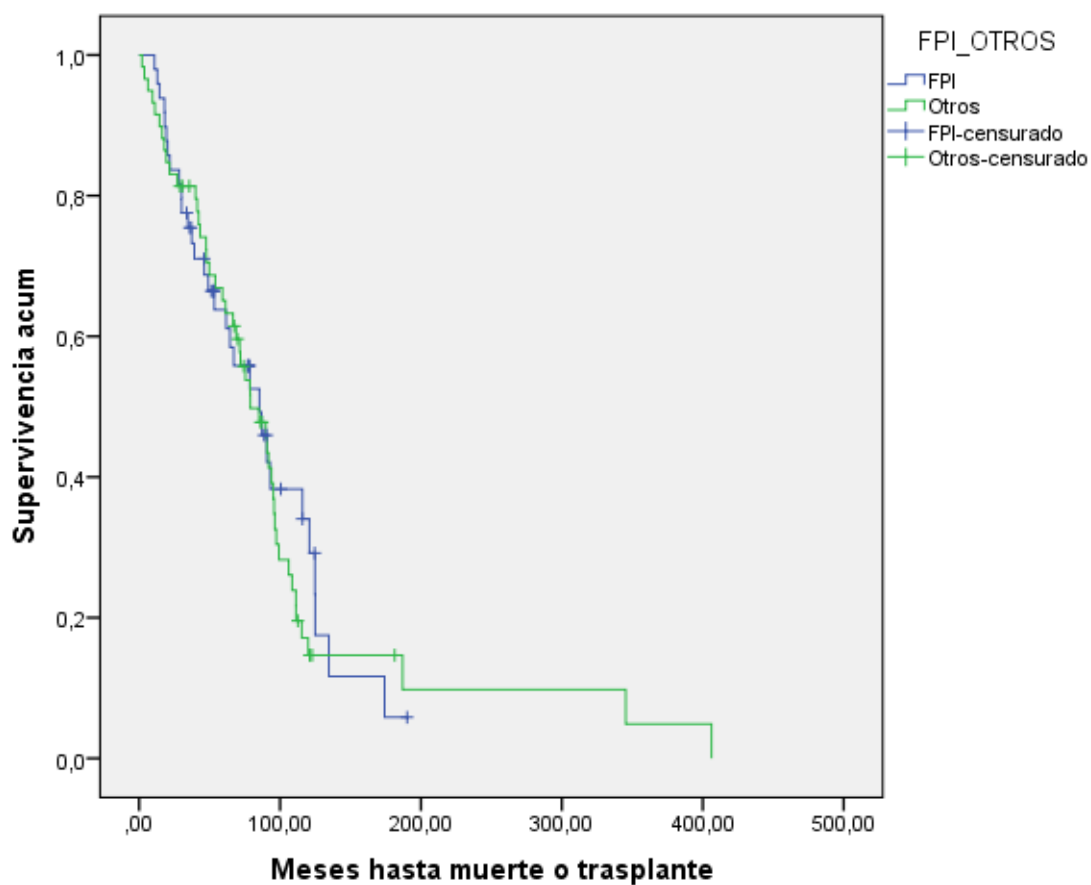


Gráfico 2: Funciones de supervivencia

Discusión

Nuestro estudio muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha del trasplante o exitus en el grupo de FPI y el grupo no FPI.

Yıldırım et al. (19) realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 91 pacientes diagnosticados de EPID y, al igual que en nuestro estudio, se realizó una comparación entre dos grupos; en este caso compararon un grupo de NII en el que se incluyeron 36 pacientes, con un grupo de NI-ETC formado por 55 pacientes. En este estudio, se incluyeron otras variables como pruebas de espirometría, comorbilidades y síntomas respiratorios. Los resultados en cuanto al nivel de supervivencia, al igual que en nuestro estudio, concluyeron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Por otro lado, Traila et al. (20) realizaron un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron 40 pacientes FPI, 14 pacientes con otra EPID no FPI y 27 pacientes con una neumonía intersticial no clasificable. En este estudio la supervivencia fue significativamente diferente entre los grupos. El grupo de FPI tuvo una mortalidad más alta que los del grupo de neumonía intersticial no clasificable y que el grupo de EPID no FPI (21,22). Y en esta línea se sitúa la gran mayoría de la bibliografía consultada. Otro ejemplo de ello es el trabajo realizado por Chung et al. (23) en el que se estudió una cohorte formada por 196 pacientes, 63 NI-ETC y 133 con FPI. Además, en este estudio se señala que la mortalidad en el grupo de FPI es mayor que en el de NI-ETC a pesar de que las NI-ETC se diagnostican en pacientes más añosos que los de FPI.

Conclusión

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o trasplante entre el grupo de FPI y el grupo no FPI. Sin embargo, la mayor parte de la bibliografía consultada evidencia una menor supervivencia en el grupo de FPI frente a otras EPID.

Como limitaciones al estudio señalamos que se trata de un estudio retrospectivo y que además la muestra, a pesar de ser similar a la utilizada en otros estudios, es relativamente pequeña. Por estos motivos, los resultados obtenidos podrían haberse visto alterados.

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
EPID	Enfermedad Pulmonar Idiopática
NII	Neumonía Intersticial Idiopática
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática
NH	Neumonitis por Hipersensibilidad
NID	Neumonitis Intersticial Descamativa
BR/EPID	Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
HPCL	Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans
NIU	Neumonía Intersticial Usual
TCAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
NINE	Neumonía Intersticial No Específica
NOC	Neumonía Organizativa Criptogénica
NIA	Neumonía Intersticial Aguda
DAD	Daño Alveolar Difuso
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
NIL	Neumonía Intersticial Linfoidea
FEPPi	Fibroelastosis Pleuroparenquimatosa Idiopática
LAM	Linfangioleiomatosis
PAP	Proteinosis Alveolar Pulmonar
EP	Eosinofilia Pulmonar
ETC	Enfermedad del Tejido Conectivo
NI-ETC	Neumonías Intersticiales asociadas a Enfermedades del Tejido Conectivo
IPAF	Neumonía intersticial asociada a Rasgos Autoinmunes
NLE	Neumonía Lipoidea Exógena

Bibliografía

1. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax [Internet]. 2008 Sep 1; 63 Suppl 5(Suppl 5):v1-58.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757459>
2. Neumonías intersticiales idiopáticas: manifestaciones clínicas y patología - UpToDate [Internet].
https://www.uptodate.com.scsalud.a17.csinet.es/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-clinical-manifestations-and-pathology?search=enfermedadpulmonarintersticialdifusa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=
3. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2017;53(5):263–9.
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA S-MA. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol [Internet]. 2013; 49(8):343–53.
Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289613000999>
5. Ancochea J, Xaubet A, Agüero R. Fibrosis pulmonar idiopática. 2015.
6. J. Ancochea, A. Casanova MARC. Nuevos retos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. Rev Patol Respir [Internet]. 2006; 9:98.
Available from: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_s2_95-99.pdf
7. A. Segado Soriano, L. Sánchez Osuna JC BR. Enfermedad pulmonar difusa II: sarcoidosis. Alveolitis alérgica extrínseca. Neumonía organizada criptogenética. In p. 373–85.
8. Vidal Serrano S, Rodríguez Becerra E, Marcilla Plaza D. Histiocitosis de células de Langerhans de larga evolución. Arch Bronconeumol [Internet]. 2004 Jan 1; 40(9):426.
Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289604755647>
9. Orphanet: Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en el adulto [Internet].
Available: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=99874
10. Gómez García MT, De Miguel Díez J, García Angulo JE, Ojeda Castillejo E, Fuentes Alonso M, Ferreira Moreno A, et al. Linfangioleiomiomatosis. Rev Patol Respir. 2009;12(4):178–80.
11. Rodríguez Portal JA. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. Vol. 51, Archivos de Bronconeumología. Elsevier Doyma; 2015. p. 344–9.

12. Proteinosis alveolar pulmonar - Trastornos pulmonares - Manual MSD versión para profesionales [Internet].
Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-pulmonares/enfermedades-pulmonares-intersticiales/proteinosis-alveolar-pulmonar>

13. Neumonía eosinofílica crónica - UpToDate.
Available from: https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/chronic-eosinophilic-pneumonia?search=eosinofilia-pulmonar&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6

14. Morell Brotad F. Eosinofilia pulmonar. Arch Bronconeumol [Internet]. 1985 Mar 1; 21(2):49–50.
Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289615321918>

15. Talmadge E, King JM. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis - UpToDate [Internet]. UpToDate. Available from: https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis?search=sarcoidosis-pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~126&usage_type=default&display_rank=1

16. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Arch Bronconeumol [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2019 Apr 19];49(6):249–60.

Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289612003146>

17. Río Ramírez MT, Alba García-Baquero P, Arias Arcos B, Casanova Espinosa Á, Carrera LG, Linares Asensio MJ, et al. Revista de patología respiratoria selección bibliográfica: Patología intersticial pulmonar. Vol. 20, Revista de Patología Respiratoria. 2017.
Available from: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_20-2_60-62.pdf

18. García Latorre R, Rodríguez Díaz R, Barrios Barreto D, Ayala Carbonero A, García Gómez-Muriel MI, Gorospe Sarasúa L. Hallazgos radiológicos de la neumonía lipoidea exógena en pacientes laringectomizados. Arch Bronconeumol [Internet]. 2015 Jul 1; 51(7):e36–9.

Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289614003536>

19. Yıldırım F, Türk M, Bitik B, Erbaş G, Köktürk N, Haznedaroğlu Ş, et al. Comparison of clinical courses and mortality of connective tissue disease-associated interstitial pneumonias and chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. Kaohsiung J Med Sci [Internet]. 2019 Mar 26; kjm2.12066. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913371>

20. Traila D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. J Int Med Res [Internet]. 2018 Jan; 46(1):448–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758849>

21. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, et al. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med* 2004; 98: 567-573
22. Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108: 793–799
23. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Feb 15; 210(2):307–13. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.18384>

